

^{123}I -BMIPP の心筋内動態の基礎

楠 岡 英 雄

(大阪大学医学部 トレーサ情報解析学)

心筋では、そのエネルギー需要の90%以上を酸化の脂肪酸に依存しており、さらに、その大部分が脂肪酸の酸化によると報告されている。したがって、心筋のエネルギー状態の描出には、心筋の脂肪酸取り込みのイメージングが最適と考えられ、実際、PETでは ^{11}C -パルミチン酸などが用いられている。しかし、通常直鎖脂肪酸の心筋内動態は極めて速く、SPECT 検査には不向きである。そこで、脂肪酸の心筋内代謝を遅延させるために側鎖を付加することが考えられ、 β 位にメチル基を側鎖として持つ ^{123}I -BMIPP が開発された。

現在、 ^{123}I -BMIPP は広く臨床で使用され、多くの知見が集積されつつある。しかし、その心筋内での基本動態についての検討は乏しい。我々は、過去5年間 ^{123}I -BMIPP の心筋内動態に関し、日本メジフィジックス(株)中央研究所と共同研究を行ってきた。本稿ではその結果、最近明らかになった ^{123}I -BMIPP の心筋内動態について解説する。

1. 心筋内代謝経路

^{123}I -BMIPP の代謝経路としては、その開発当初より、2つの系が予想されていた。第1は α 酸化をまず受け、その後 β 酸化が繰り返されて最終産物である p-iodophenylacetate (PIPA) まで代謝が進行する系(図1左側)であり、第2は最初に β 酸化を受け、その結果、以後の代謝が阻止される系(図1右側)である。ラット摘出灌流心標本を、 ^{123}I -BMIPP を含む液にて循環灌流し、灌流液中に蓄積する代謝産物を分析したところ、図1左側に示す系の中間代謝産物は検出されたが、右側に示す系での代謝産物は検出されなかった。このことより、 ^{123}I -BMIPP は心筋でも α 酸化の後 β 酸化を繰り返し受け、最終代謝産物 PIPA に至る図1左側の系により代謝されていることが明らかとなった¹⁾。

2. 心筋細胞内分画での移動

^{123}I -BMIPP の細胞内での挙動を明らかにするために、ラットへの ^{123}I -BMIPP 静脈内投与後1分、5分、30分および120分後に心臓を摘出し、細胞分画での分布を検討した。 ^{123}I -BMIPP の心臓での取り込みは投与後5分で最大であり、以後、徐々に低下し

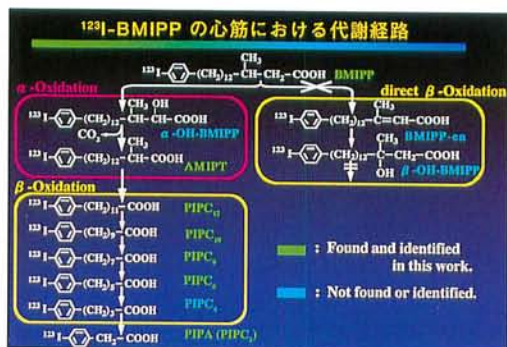
ており、代謝産物を含めた放射能はいずれの時点においても、約60%が細胞質分画に存在していた(図2)。さらに、細胞質分画の脂質構成では、いずれの時点においても、約90%が中性脂肪(triglyceride: TG)分画に存在していた²⁾。

以上の結果より、 ^{123}I -BMIPP は心筋細胞内では主として細胞質の TG プールに存在すること、しかし TG プールは一定ではなく、常に一部が代謝されていくこと、代謝は主にミトコンドリアにて行われることが明らかとなった。すなわち、細胞外からの観測は主として細胞質内の TG プールを観ている可能性が高く、心筋からの活性の時間経過は TG プールの消長を反映することが示唆された(図3)。

3. 基質、虚血による代謝の変動

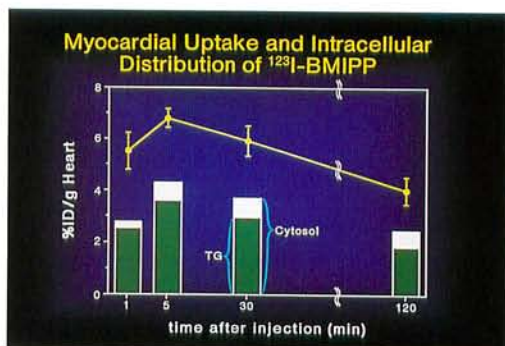
^{123}I -BMIPP の代謝は、エネルギー基質やホルモン、虚血、低酸素などの種々の条件の影響を受けると予想される。そこで、先の代謝経路の解析に用いたと同様の、ラット摘出心循環灌流標本を用いて、心筋内への取り込み、代謝産物の変動を検討した。対照群にはブドウ糖(6 mmol/l)とオレイン酸(0.2 mmol/l)を含む灌流液による系を用い、他のエネルギー基質としてブドウ糖のみ、ブドウ糖(10mmol/l) + insulin (25 U/L; GI 群)、ケトン体(3-hydroxybutyrate 5 mmol/l)、乳酸(5 mmol/l)を用いた(図4)。基質がブドウ糖単独の場合、心筋への ^{123}I -BMIPP 総取込には著明な変化はなかったが、 α 酸化の抑制と β 酸化の亢進が認められた。これは競合する脂肪酸がないため、 ^{123}I -BMIPP の β 酸化への組入れが亢進したものと考えられる。インスリン負荷は、心筋への総取込には影響しないが、インスリンの効果と考えられる心筋内での TG プールへの蓄積が亢進し、その分代謝は低下した。ケトン体、乳酸の添加は、総取込、代謝の双方を抑制した。いずれの基質も、心筋にとっては脂肪酸よりも利用しやすい基質と考えられており、その結果を反映している。

また、冠灌流量を減少させ作製した低流量虚血、低酸素状態、15分虚血後再灌流して作製した stunned myocardium での同様の検討も行った(図5)。心筋の ^{123}I -BMIPP 総取込は、冠灌流量の低下とと



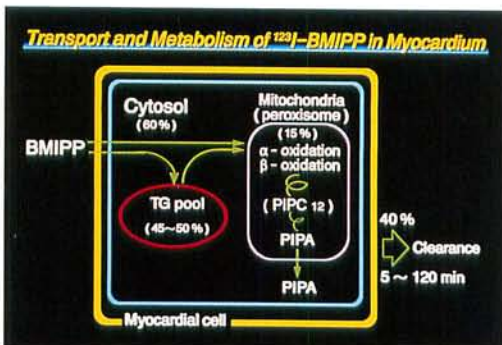
▲ 図1 ^{123}I -BMIPP の代謝経路

^{123}I -BMIPP の代謝経路には、まず α 酸化を受けその後 β 酸化を繰り返し、最終代謝産物である PIPA にまで分解する系(左側)と、まず β 酸化を受け、その結果代謝が進行せず細胞内にトラップされる系(右側)の2つが想定される。摘出灌流心の灌流液からは、緑で示す代謝物は検出されたが、青で示す代謝物は認められなかった。従って、代謝経路は左側の系と同定された。



▲ 図2 ラット心臓の ^{123}I -BMIPP の取り込み

ラットへの ^{123}I -BMIPP 静脈内投与後、1分、5分、30分及び120分後に心臓を摘出した。心臓の ^{123}I -BMIPP の取り込み及び、各時点の細胞質分画とその内の TG プールに存在する放射能を示す。



▲ 図3 心筋における ^{123}I -BMIPP 代謝の模式図



▲ 図4 エネルギー基質が ^{123}I -BMIPP の心筋内動態に及ぼす効果

もに減少し、同時に代謝も低下した。その結果、心筋内残量は虚血がかなり高度にならないと減少しなかった。すなわち、心筋への総取込が血流量に依存すること、また、 α 酸化、 β 酸化は心筋への酸素供給量に依存することが示唆された。一方、低酸素状態では冠灌流量は対照と同じであり、心筋総取込は対照群とほぼ同等であった。しかし、代謝は低下し結果として心筋内残量が増加し、かつ、その多くが TG プールに存在していた。一方、stunned myocardium では ^{123}I -BMIPP の心筋内動態には対照群と比し大きな変化は認められず、臨床経験との乖離を認めた。

4. 心筋からの washout

循環灌流系では ^{123}I -BMIPP が持続的に投与されているため、臨床的に認められる ^{123}I -BMIPP の負荷条件とは大きく異なる。また、心筋総取込や代謝量も最終時点での総和であり、中間段階は不明であった。そこで、15分のみ ^{123}I -BMIPP を投与し、以後90分間の心臓の time activity を観測し、washout を検討した(図6)。対照群では最も急速な washout を示し、低流量虚血(対照の20%)や低酸素状態では washout が著明に低下していた。また、インスリン負荷や脂肪酸負荷(オレイン酸 1 mmol/l)では、washout に若干の低下を認めた。これらの結果は、循環灌流実験の結果とよく一致している。

5. 心筋内動態のシミュレーション推定

心筋 time activity 曲線から、心筋内動態とその割合をモデル(図7)を用い推定した。このモデルは、図1, 3に示す心筋内動態、特にその酸化過程を簡略化したものである。また、この簡略化したモデルでもパラメータが過剰であるため、さらに移行係数 K6 は条件によらず一定との仮定を置いている。

図8に推定された移行係数を、対照群での値との比較で示した。K1 は、低流量虚血群でのみ著明に低下しており、心筋への取り込みが冠灌流量に依存することを反映している。K3, K4 は TG プールへの移行に関する係数であるが、虚血、低酸素状態、インスリン負荷のような TG 蓄積が増加する条件では、それを反映した変化を示している。K5 は α 酸化、 β 酸化による代謝を反映する係数であり、虚血、低酸素状態、脂肪酸負荷により代謝が抑制される状態では低下している。以上の結果は、これまでの循環灌流系で得た結果とも矛盾せず、妥当なものと考えられる。

さらに、time activity 曲線より推定された移行係数を用い、心筋内での ^{123}I -BMIPP 動態をシミュ

レーションした。対照群では心筋取り込みのピーク値の約20%の back diffusion が認められ、その割合は脂肪酸負荷により増加すること、washout rate と心筋内の TG プールの変化量が良く相関することなど、これまで予想されていた結果と一致した結果が得られた。

^{123}I -BMIPP の心筋内動態については、イヌの insitu 心での検討⁹⁾が報告されている。ラットでの結果と比較すると、実験条件の違いなどにより厳密には一致しないが、ほぼ同一の傾向が認められる。

6. まとめ

^{123}I -BMIPP の心筋内動態は基質の影響を受ける。したがって、データの解釈には食事や代謝性疾患の関与に注意する必要がある。また、心筋への取り込みは血流に依存し、washout は酸素供給状態の影響を受けるといえる。

(文献)

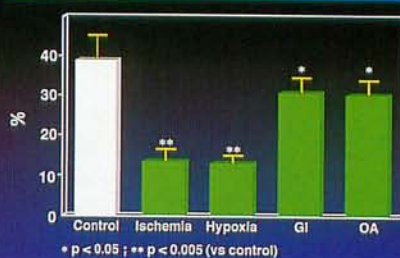
1. Yamamichi Y, Kusuoka H, Morishita K, Shirakami Y, Kurami M, Okano K, Itoh O, Nishimura T. : Metabolism of iodine-123-BMIPP in perfused rat hearts. J. Nucl. Med. 1995 ; 36 : 1043-1050.
2. Morishita S, Kusuoka H, Yamamichi Y, Suzuki N, Kurami M, Nishimura T. : Kinetics of radioiodinated species in subcellular fractions from rat hearts following administration of iodine-123-labelled 15-(p-iodophenyl)-3- (R, S)-methylpentadecanoic acid (^{123}I -BMIPP). Eur. J. Nucl. Med. 1996 ; 23 : 383-389.
3. Fujibayashi Y, Nohara R, Hosokawa R, Okuda K, Yonekura Y, Tamaki N, Konishi J, Sasayama S, Yokoyama A. : Metabolism and kinetics of iodine-123-BMIPP in canine myocardium. J. Nucl. Med. 1996 ; 37 : 757-761.

心筋集積と代謝産物 (2)

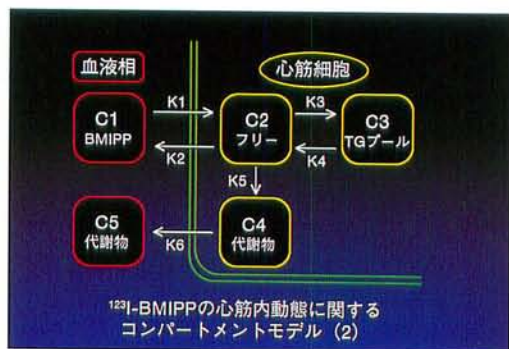


▲ 図5 虚血, 低酸素が ^{123}I -BMIPPの心筋内動態に及ぼす効果

各灌流条件でのWashout rate



▲ 図6 ^{123}I -BMIPPの心筋からの washout rate (90分)



▲ 図7 ^{123}I -BMIPPの心筋内動態のモデル

移行係数の変動



▲ 図8 ^{123}I -BMIPP 動態モデルの移行係数の変動